



ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os estudos *in vitro* indicam que é improvável que tramadol iniba o metabolismo mediado por CYP3A4 de outras drogas, quando o tramadol é administrado concomitantemente, em doses terapêuticas. Tramadol não parece induzir seu próprio metabolismo em humanos, já que máximas concentrações no plasma observadas e depois de doses múltiplas orais são mais altas que as esperadas conforme a informação baseada na dose única. Tramadol é um indutor suave de vias metabólicas de droga selecionada, medido em animais.

Uso com carbamazepina: a administração concomitante de PARATRAM® e carbamazepina pode causar decréscimo significante nas concentrações de tramadol e de seu metabólito, M1. Pacientes usando carbamazepina podem ter redução significativa do efeito analgésico do tramadol.

Uso com varfarina: existem vários relatos que sugerem que o paracetamol pode produzir hipoprotrombinemia discreta quando administrado com varfarina. Os dados de farmacovigilância revelaram alterações raras do efeito da varfarina, incluindo elevação dos tempos de protrombina. Embora tais alterações tenham significância clínica limitada, a avaliação periódica do tempo de protrombina deve ser realizada quando PARATRAM® e estes agentes são administrados concomitantemente, devido aos relatos de aumento de RNI (Relação Normalizada Internacional) em alguns pacientes.

Uso com anticonvulsivantes: alguns relatos sugerem que os pacientes tomando anticonvulsivantes a longo prazo que excedem a dose de paracetamol podem estar sob risco aumentado de hepatotoxicidade devido ao metabolismo acelerado do paracetamol.

Uso com diflusalina: a administração concomitante de diflusalina e paracetamol produz aumento de 50% nos níveis plasmáticos em voluntários normais. PARATRAM® deve ser usado com cautela e os pacientes monitorados cuidadosamente.

Uso com quinidina: o tramadol é metabolizado para M1 pela isoenzima CYP2D6 do citocromo P450. A quinidina é um inibidor seletivo desta isoenzima, de forma que a administração concomitante de quinidina e tramadol resulta em concentrações aumentadas de tramadol e reduzidas de M1. As consequências clínicas destes achados são desconhecidas. Estudos de interação medicamentosa *in vitro* em microssomas hepáticos humanos indicam que o tramadol não tem efeito sobre o metabolismo da quinidina.

Uso com inibidores de CYP2D6: os estudos de interação medicamentosa *in vitro* em microssomos hepáticos humanos indicam que a administração concomitante de PARATRAM® com inibidores da CYP2D6, como fluoxetina, paroxetina e amitriptilina pode resultar em alguma inibição do metabolismo do tramadol.

Uso com cimetidina: a administração concomitante de PARATRAM® e cimetidina não foi estudada. A administração de tramadol e cimetidina não resulta em alterações clinicamente significantes na farmacocinética do tramadol.

Uso com inibidores da MAO: as interações com inibidores da MAO foram relatadas com alguns fármacos de ação central, devido à interferência com mecanismos de detoxificação.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

As reações adversas mais comumente relatadas são náusea e tontura, ambas ocorrendo em mais que 10% dos pacientes.

Abaixo estão listados os eventos adversos por sistema em função da frequência de relato.

Cardiovascular: incidência inferior a 1%: hipertensão ou elevação da pressão arterial, hipotensão, dor precordial, arritmia, palpitações, síncope, taquicardia.

Pele e anexos: em pacientes recebendo ao menos 6 comprimidos ao dia ao longo de 5 dias: sudorese (4%), prurido (2%). Incidência inferior a 1%: rash cutâneo. Ocorrência rara (frequência não relatada): síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica.

Endócrino/Metabólico: incidência inferior a 1%: perda de peso.

Gastrointestinal: em pacientes que receberam um mínimo de 6 comprimidos ao dia por pelo menos 5 dias: constipação (6%); diarreia, anorexia e náusea (3%); boca seca (2%). Incidência de pelo menos 1%: dor abdominal, constipação, dispepsia, flatulência e vômitos. Incidência inferior a 1%: disfagia, melena, edema da língua.

Hematológico: incidência inferior a 1%: anemia.

Hepático: incidência inferior a 1%: função hepática alterada (não foram informadas as alterações laboratoriais específicas).

Imunológico: Reações de Hipersensibilidade: broncoespasmo, angioedema, e reação anafilatoide foram relatadas em pacientes tratados com tramadol (a incidência não é conhecida).

Neurológico: em pacientes que receberam um mínimo de 6 comprimidos ao dia por pelo menos 5 dias: sonolência (6%), tontura (3%), insônia (2%). Incidência de pelo menos 1%: fadiga, cefaleia, tremores, ansiedade, confusão, euforia, e nervosismo. Incidência inferior a 1%: ataxia, convulsões, hipertonía, enxaqueca, contrações involuntárias, parestesias, vertigem, amnésia, despersonalização, depressão, paranóia, labilidade emocional e alucinações. Embora incomuns, foram relatadas convulsões em pacientes em tratamento com tramadol nas doses mais altas que as recomendadas.

Oftálmico: incidência menor que 1%: visão anormal. Pode ocorrer miopia em alguns pacientes utilizando tramadol, fato que pode prejudicar a avaliação clínica de patologia intracraniana.

Renal: em pacientes que receberam um mínimo de 6 comprimidos ao dia por pelo menos 5 dias: "distúrbios prostáticos" (de natureza não especificada) (2% dos homens). Incidência inferior a 1%: distúrbio miccional, albuminúria, oligúria, retenção urinária.

Respiratório: incidência inferior a 1%: dispnéia.

Outros: Geral: incidência de pelo menos 1%: fogachos. Incidência inferior a 1%: rigidez, sintomas de abstinência, tinnitus.

Sintomas na descontinuação: sintomas de abstinência como ansiedade, sudorese, insônia, rigidez, dor, náusea, tremores, diarreia, sintomas do trato respiratório superior e piloereção podem ocorrer se o uso do PARATRAM® for descontinuado de forma abrupta. Outros sintomas, como ataques de pânico, ansiedade intensa, alucinação e parestesia foram também raramente relatados com a descontinuação abrupta. A experiência clínica sugere que os sintomas de descontinuação podem ser aliviados pela redução gradual da medicação.

SUPERDOSE

Uma vez que PARATRAM® é uma associação de dois fármacos, o quadro clínico de uma dose excessiva pode incluir sinais e sintomas de toxicidade de tramadol, de paracetamol ou de ambos. Os sintomas iniciais do tramadol incluem depressão respiratória e/ou convulsões e do paracetamol, observados dentro das primeiras 24 horas, incluem: anorexia, náusea, vômito, mal estar, palidez e diáforese.

Tramadol: Ao tratar uma dose excessiva de PARATRAM®, a atenção principal deve ser para a manutenção de ventilação adequada e tratamento de suporte. Ao mesmo tempo que a naloxona reverte alguns, mas não todos os sintomas de superdose de PARATRAM®, o risco de convulsões também é aumentado pela administração de naloxona. Com base na experiência com tramadol, a hemodíalise não será útil pois ela remove menos de 7% da dose administrada em um período de 4 horas de diálise.

Paracetamol: Na superdose de paracetamol, o evento adverso mais grave é a necrose hepática

potencialmente fatal e dose-dependente, podendo ocorrer também, necrose tubular renal, coma hipoglicêmico e trombocitopenia.

Os sintomas iniciais de uma superdose potencialmente hepatotóxica podem incluir náusea, vômito e sudorese excessiva, no entanto, a dose mínima tóxica deve ser considerada como 150 mg/kg.

Tratamento

O tratamento imediato inclui suporte da função cardiorespiratória e medidas para reduzir a absorção do medicamento. Vômito pode ser induzido mecanicamente ou com xarope de ipeca, se o paciente estiver alerta, seguido pela administração de carvão ativado (1g/kg) após o esvaziamento gástrico. A primeira dose deve ser acompanhada de um catártico adequado. Se doses repetidas forem necessárias, o catártico deve ser incluído em doses alternadas. A hipotensão é, em geral, hipovolêmica e deve responder à administração de fluidos. Vasopressores e outras medidas de suporte devem ser empregados conforme necessário. Em pacientes inconscientes, um tubo endotraqueal deve ser inserido antes da lavagem gástrica e, quando necessário, para fornecer respiração assistida.

Atenção meticulosa deve ser dada à manutenção de ventilação pulmonar. Se ocorrer hipoprotrombinemia devido à dose excessiva de paracetamol, deve-se administrar vitamina K por via intravenosa.

Em adultos e adolescentes, independente da quantidade de paracetamol ingerida, administrar acetilcisteína imediatamente se a ingestão ocorreu há 24 horas ou menos.

Não esperar o resultado do nível plasmático de paracetamol antes de iniciar o tratamento com acetilcisteína. A determinação do nível plasmático de paracetamol deve ser realizada o mais breve possível, mas não antes de 4 horas após a ingestão. Os estudos da função hepática devem ser obtidos inicialmente e repetidos a intervalos de 24 horas.

Em crianças, a quantidade máxima ingerida pode ser mais facilmente estimada. Se mais de 150 mg/kg ou quantidade desconhecida forem ingeridas, o nível plasmático de paracetamol deve ser determinado o quanto antes, mas não antes de 4 horas após a ingestão.

A acetilcisteína deve ser iniciada e continuada por um curso completo de tratamento se não for possível determinar o nível de paracetamol e a ingestão exceder 150 mg/kg e sempre que os níveis plasmáticos indicarem a necessidade.

ARMAZENAGEM

Conservar na embalagem original, sob temperatura ambiente (15° - 30°C), protegido da luz e umidade.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

IV) DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Lote, fabricação e validade: vide cartucho.

Reg. MS- 1.2214.0071

Resp. Téc.: Dra. Maria Rita Maniezi - CRF-SP nº 9.960

Fabricado por:

Blanver Farmoquímica Ltda.

Rua Lúcia, nº 02 - Parque São Jorge - Cotia - SP

Distribuído por:

ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A,

Sede: Rua Suíça, 3.400 - Pindamonhangaba - SP

C.N.P.J. 55.980.684/0001-27 - Indústria Brasileira

SAC: 0800-166575

349038.02



ZODIAC

PARATRAM®

cloridrato de tramadol + paracetamol



I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

PARATRAM®

Cloridrato de tramadol + Paracetamol

FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos

APRESENTAÇÕES

37,5 mg de cloridrato de tramadol + 325,0 mg de paracetamol. Embalagem com 10 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

Cloridrato de tramadol.....37,50 mg

Paracetamol (361,00 mg como paracetamol 90% CD).....325,00 mg

Excipientes q.s.p.....1 comprimido

Excipientes: Croscarmellose sódica, dióxido de silício coloidal, celulose microcristalina, povidona K30, estearato de magnésio.

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO DO MEDICAMENTO

PARATRAM® é um analgésico indicado para alívio da dor. O início do alívio da dor é rápido (30 a 60 minutos) e, dependendo da intensidade da dor, o efeito analgésico perdura por até 8 horas.

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

Dores moderadas a severas de caráter agudo, subagudo e crônico.

RISCO DO MEDICAMENTO

Contra-Indicações

Você não deve tomar PARATRAM® se apresentar hipersensibilidade ao tramadol, ao paracetamol ou aos componentes da fórmula, nas intoxicações por bebidas alcoólicas ou outros analgésicos, hipnóticos e psicotrópicos ou se estiver em tratamento com fármacos inibidores da monoaminoxidase (IMAO).

Este medicamento está indicado somente para uso adulto.

Advertências e Precauções

Informe seu médico se você tiver epilepsia, problemas de fígado ou rim, tomar medicamentos para depressão ou consumir regularmente bebidas alcoólicas.

Não use outro produto que contenha paracetamol.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se está amamentando. Você não deve usar PARATRAM® se estiver grávida ou amamentando.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Mesmo quando tomado de acordo com as instruções, o medicamento pode modificar reações que necessitam de muita atenção, como dirigir veículos ou operar máquinas perigosas. Isto se aplica particularmente no caso de uso de bebidas alcoólicas em conjunto com o medicamento.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Interações Medicamentosas

Informe ao seu médico se você estiver tomando carbamazepina, um medicamento para tratamento da epilepsia, pois este pode reduzir o efeito e diminuir a duração do efeito analgésico do tramadol.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA.

MODO DE USO

A dose diária máxima de PARATRAM® é de 1 a 2 comprimidos a cada 4 a 6 horas de acordo com a necessidade para alívio da dor, até o máximo de 8 comprimidos ao dia. A administração dos comprimidos pode ser feita independentemente das refeições.

Nas condições dolorosas crônicas, o tratamento deve ser iniciado com 1 comprimido ao dia e aumentado em 1 comprimido a cada 3 dias, conforme a tolerância do paciente, até atingir a dose de 4 comprimidos ao dia. Depois disso, PARATRAM® pode ser administrado na dose de 1-2 comprimidos a cada 4-6 horas, até o máximo de 8 comprimidos ao dia.

Nas condições dolorosas agudas, o tratamento pode ser iniciado com a dose terapêutica completa (1-2 comprimidos a cada 4-6 horas), até o máximo de 8 comprimidos ao dia.

Pacientes com disfunção renal: em pacientes com "clearance" de creatinina inferior a 30 mL/min, recomenda-se aumentar o intervalo entre as administrações de PARATRAM® de forma a não exceder 2 comprimidos a cada 12 horas.



Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Os comprimidos não podem ser partidos ou mastigados.

REAÇÕES ADVERSAS

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. As reações adversas mais comuns durante o tratamento com PARATRAM[®] são tontura, náuseas e sonolência.

CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Uma vez que PARATRAM[®] é uma associação de dois fármacos, o quadro clínico de uma dose excessiva pode incluir sinais e sintomas de toxicidade de tramadol, de paracetamol ou de ambos. Os sintomas iniciais do tramadol incluem depressão respiratória e/ou convulsões e do paracetamol, observados dentro das primeiras 24 horas, incluem: anorexia, náusea, vômito, mal estar, palidez e diáforese.

Tramadol: Ao tratar uma dose excessiva de PARATRAM[®], a atenção principal deve ser para a manutenção de ventilação adequada e tratamento de suporte. Ao mesmo tempo que a naloxona reverte alguns, mas não todos os sintomas de superdose de PARATRAM[®], o risco de convulsões também é aumentado pela administração de naloxona. Com base na experiência com tramadol, a hemodíalise não será útil pois ela remove menos de 7% da dose administrada em um período de 4 horas de diálise.

Paracetamol: Na superdose de paracetamol, o evento adverso mais grave é a necrose hepática potencialmente fatal e dose-dependente, podendo ocorrer também, necrose tubular renal, coma hipoglucêmico e trombocitopenia.

Os sintomas iniciais de uma superdose potencialmente hepatotóxica podem incluir náusea, vômito, diáforese e mal estar geral. Evidência clínica e laboratorial de toxicidade hepática pode não ser aparente antes de 48 a 72 horas após a ingestão.

Em adultos, raramente foi relatada toxicidade hepática com doses agudas de menos de 7,5 a 10 g ou fatalidades com menos de 15 g.

A experiência clínica sugere que as crianças são menos suscetíveis ao dano hepático que os adultos; no entanto, a dose mínima tóxica deve ser considerada como 150 mg/kg.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO

Conservar na embalagem original, sob temperatura ambiente (15° - 30°C), protegido da luz e umidade. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

III) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O tramadol é um analgésico opióide sintético de ação central. Embora o seu modo de ação não seja totalmente conhecido, a partir de testes em animais pelo menos dois mecanismos complementares parecem aplicáveis: ligação do fármaco e do metabólito M1 aos receptores μ -opióide e inibição fraca da recaptação da norepinefrina e da serotonina.

O paracetamol é outro analgésico de ação central. Embora o sítio e os mecanismos de ação exatos não estejam claramente definidos, parece que o paracetamol produz analgesia através da elevação do limiar da dor. O mecanismo potencial pode envolver inibição da via do óxido nítrico mediada por uma variedade de receptores de neurotransmissores incluindo N-metil-D-aspartato e Substância P.

Quando avaliada em modelo animal padrão, a combinação de tramadol e paracetamol exibiu um efeito sinérgico. Isto é, quando tramadol e paracetamol são administrados em conjunto, significativamente menor quantidade de cada fármaco foi necessária para produzir um determinado efeito analgésico que seria esperado se seus efeitos fossem meramente aditivos. O tramadol atinge atividade de pico em 2 a 3 horas com um efeito analgésico prolongado, de forma que a combinação com paracetamol, um agente analgésico de ação rápida e de curta duração, fornece benefício substancial aos pacientes em relação aos componentes isolados.

Farmacocinética

O tramadol é administrado sob a forma de racemato e tanto a forma [-] como a [+] do tramadol e do metabólito M1 são detectadas na circulação. Embora o tramadol seja absorvido rapidamente após a administração, a sua absorção é mais lenta (e a meia-vida mais longa) quando comparado ao paracetamol. Após dose oral única da combinação de tramadol e paracetamol (37,5 mg/325,0 mg) concentrações plasmáticas de pico de 64,3 ng/mL/55,5 ng/mL de (+)tramadol/(-)tramadol e 4,2 mcg/mL de paracetamol são alcançadas após 1,8 horas e 0,9 hora, respectivamente. As meias-vidas de eliminação ($t_{1/2}$) são 5,1 horas/4,7 horas para (+)tramadol/(-)tramadol e 2,5 horas para o paracetamol.

Estudos farmacocinéticos de dose única e múltipla com PARATRAM[®] em voluntários não mostraram interações medicamentosas significantes entre tramadol e paracetamol.

Absorção: o tramadol é rapidamente e quase totalmente absorvido após a administração por via oral. A biodisponibilidade média absoluta de dose oral única de 100 mg é aproximadamente 70%, ao passo que com a administração múltipla este valor aumenta para 90%. Os picos de concentração plasmática do tramadol e de M1 ocorrem em 2 e 3 horas, respectivamente, após a administração em adultos saudáveis.

A absorção oral de paracetamol após a administração de PARATRAM[®] é rápida e quase completa e ocorre, principalmente, no intestino delgado. O pico de concentração plasmática do paracetamol ocorre dentro de 1 hora e não é afetado pela co-administração com tramadol.

Efeitos dos alimentos: a administração de PARATRAM[®] não afeta de forma significante a sua taxa ou extensão de absorção.

Distribuição: após dose intravenosa de 100 mg, o volume de distribuição de tramadol foi 2,6 e 2,9 L/kg em homens e mulheres, respectivamente. A ligação de tramadol às proteínas plasmáticas é aproximadamente 20% e a ligação parece ser independente da concentração até 10 mcg/mL. A saturação da ligação à proteína plasmática ocorre apenas em concentração fora da faixa clinicamente relevante. O paracetamol parece ser amplamente distribuído para a maioria dos tecidos, exceto para a gordura. O seu volume de distribuição aparente é 0,95 L/kg. Uma porção relativamente pequena (~20%) do paracetamol liga-se à proteína plasmática e não ocorre ligação aos glóbulos vermelhos.

Metabolismo: os perfis de concentração plasmática de tramadol e seu metabólito M1 medidos após a administração de PARATRAM[®] em voluntários, não mostraram alteração significativa comparada à administração de tramadol isolado. O tramadol é extensivamente metabolizado após a administração oral.

Aproximadamente 30% da dose é excretada na urina como fármaco inalterado, enquanto que 60% da dose é excretada como metabólitos. As principais vias metabólicas parecem ser a N- e a O-desmetilação e a glucuronidação ou sulfatação no fígado. O tramadol é extensivamente metabolizado por um número de vias, incluindo a CYP2D6 e CYP3A4, assim como por conjugação do fármaco "mãe" e dos metabólitos. Aproximadamente 7% da população tem atividade reduzida da isoenzima CYP2D6 do citocromo P450 e são considerados "metabolizadores pobres" de debrisoquina, dextrometorfano, antidepressivos tricíclicos, entre outros fármacos. Após uma dose oral única de tramadol, as concentrações de tramadol

foram apenas ligeiramente maiores em "metabolizadores pobres" em relação aos "metabolizadores extensivos", enquanto que as concentrações de M1 foram menores.

O paracetamol é metabolizado principalmente no fígado pela cinética de primeira ordem e envolve 3 vias principais separadas: a) conjugação com glucuronídeo; b) conjugação com sulfato e c) oxidação via citocromo P450-dependente, via enzima oxidase de função mista para formar um metabólito intermediário reativo, o qual se conjuga com glutatona e é metabolizado para formar cisteína e conjugados do ácido mercaptúrico. A principal isoenzima do citocromo P450 envolvida parece ser a CYP2E1, com vias adicionais da CYP1A2 e CYP3A4.

Em adultos, a maior parte do paracetamol é conjugada com ácido glucurônico e, em menor extensão, com sulfato. Estes metabólitos derivados de glucuronídeo, sulfato e glutatona não têm atividade biológica. Em bebês prematuros, recém-nascidos e crianças pequenas, o conjugado de sulfato predomina.

Excreção: o tramadol e seus metabólitos são eliminados principalmente pelo rim. As meias-vidas de eliminação do tramadol e de M1 são aproximadamente 6 e 7 horas respectivamente. A meia-vida de eliminação plasmática do tramadol aumentou de aproximadamente 6 para 7 horas com doses múltiplas.

A meia-vida do paracetamol é cerca de 2 a 3 horas em adultos, sendo um pouco mais curta em crianças e um pouco mais longa em recém-nascidos e pacientes cirróticos. O paracetamol é eliminado principalmente pela formação de conjugados de glucuronídeo e sulfato de maneira dose-dependente. Menos de 9% do paracetamol é excretado inalterado na urina.

Sexo: a excreção de tramadol foi 20% mais alto em mulheres, comparada com homens. Desconhece-se o significado clínico desta diferença.

Pediatria: não foi estudada a farmacocinética de PARATRAM[®] em pacientes pediátricos de menos de 16 anos de idade.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

A ação analgésica com a combinação em dose fixa de tramadol e paracetamol foi obtida em menos de uma hora (33,3 minutos) em um estudo de dor aguda (extração de terceiro molar) envolvendo 200 pacientes. Este início da ação analgésica foi mais rápido que o observado com a mesma dose de tramadol administrado sozinho. A duração da analgesia obtida com a combinação foi superior à obtida com paracetamol administrado sozinho.¹

A adição da associação tramadol e paracetamol em dose fixa foi eficaz no alívio da dor de moderada a severa resultante da agudização de osteoartrite em estudo envolvendo 308 pacientes. Os pacientes já estavam fazendo uso de AINES ou COX-2 sem alívio total da dor. Nos 5 dias que se seguiram à adição da associação de tramadol mais paracetamol ao tratamento já em uso, o alívio da dor foi significante desde o primeiro dia, e sustentado pelo período de observação, em relação ao placebo.²

¹ Fricke JR, Rosenthal N, & Karim R: Tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet(TM)) vs hydrocodone bitartrate/acetaminophen for dental pain. Presented at the International and American Association of Dental Research Meeting, San Diego, CA, 2002a.

² Silverfield JC, Kamin M, Wu S-C, et al: Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: a multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, add-on study. *Clin Ther* 2002, 24(2):282-297.

INDICAÇÕES

Dores moderadas a severas de caráter agudo, subagudo e crônico.

CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao tramadol, paracetamol ou a qualquer componente da fórmula ou aos opióides; intoxicações agudas pelo álcool, hipnóticos, analgésicos de ação central, opióides ou psicotrópicos; pacientes em tratamento com inibidores da monoaminoxidase (MAO) ou tratados com estes agentes nos últimos 14 dias.

POSOLOGIA

A dose diária máxima de PARATRAM[®] é de 1 a 2 comprimidos a cada 4 a 6 horas de acordo com a necessidade para alívio da dor, até o máximo de 8 comprimidos ao dia. A administração dos comprimidos pode ser feita independentemente das refeições.

Nas condições dolorosas crônicas, o tratamento deve ser iniciado com 1 comprimido ao dia e aumentado em 1 comprimido a cada 3 dias, conforme a tolerância do paciente, até atingir a dose de 4 comprimidos ao dia. Depois disso, PARATRAM[®] pode ser administrado na dose de 1-2 comprimidos a cada 4-6 horas, até o máximo de 8 comprimidos ao dia.

Nas condições dolorosas agudas, o tratamento pode ser iniciado com a dose terapêutica completa (1-2 comprimidos a cada 4-6 horas), até o máximo de 8 comprimidos ao dia.

Pacientes com disfunção renal: em pacientes com "clearance" de creatinina inferior a 30 mL/min, recomenda-se aumentar o intervalo entre as administrações de PARATRAM[®] de forma a não exceder 2 comprimidos a cada 12 horas.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais: a dose recomendada de PARATRAM[®] não deve ser excedida. Não deve ser co-administrado com tramadol ou produtos que contenham paracetamol.

Uso pediátrico: não foi estudada a segurança e a efetividade de PARATRAM[®] na população pediátrica.

Uso em idosos: embora os dados disponíveis sobre o uso de PARATRAM[®] em pacientes geriátricos não sejam amplos, não foram observadas alterações significantes na farmacocinética do tramadol e do paracetamol nestes pacientes com função hepática e renal normais. Em geral, a posologia para um paciente idoso deve ser cuidadosamente selecionada, iniciando com a dose mais baixa recomendada, em função da maior frequência de diminuição das funções hepática, renal ou cardíaca e de doença e/ou outro tratamento concomitante.

Abdômen agudo: a administração de PARATRAM[®] pode complicar a avaliação clínica de pacientes com condições abdominais agudas.

Disfunção renal: PARATRAM[®] não foi estudado em pacientes com disfunção renal. A experiência com tramadol sugere que a disfunção renal resulta em decréscimo da taxa e da extensão de excreção do seu metabólito ativo, M1. Em pacientes com depuração de creatinina menor que 30 mL/min, recomenda-se que o intervalo de administração de PARATRAM[®] seja aumentado, não excedendo 2 comprimidos a cada 12 horas.

Disfunção hepática: PARATRAM[®] não foi estudado em pacientes com disfunção hepática e o seu uso não é recomendado em pacientes com disfunção hepática grave.

Risco de convulsões: embora sejam incomuns, há relatos de ocorrência de convulsões em pacientes que estavam recebendo tramadol na dose recomendada. O risco de convulsões aumenta com doses de tramadol maiores que os limites recomendados. O risco aumenta em pacientes que estavam recebendo concomitantemente os seguintes medicamentos: inibidores seletivos de recaptura de serotonina; antidepressivos tricíclicos; outros opióides; inibidores de MAO; neurolépticos; outras drogas redutoras do limiar da convulsão.

O risco de convulsões pode aumentar também em pacientes epilépticos, que tem uma história de convulsão, ou em pacientes com risco conhecido de convulsões (tal como trauma craniano, transtornos metabólicos, álcool e descontinuação do uso de certas drogas, infecções do Sistema Nervoso Central - SNC). Na superdose de tramadol, a administração de naloxona pode aumentar o risco de convulsões.

Reações anafilactóides: reações anafilactóides sérias e raramente fatais foram relatadas em pacientes

recebendo tramadol. Estas reações ocorrem, geralmente, após a primeira dose. Outras reações alérgicas relatadas incluem prurido, urticária, broncoespasmo, angioedema, necrose epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson. Pacientes com uma história de reações anafilactóides à codeína e a outros opióides apresentam maior risco e portanto, PARATRAM[®] está contra-indicado.

Depressão respiratória: PARATRAM[®] deve ser administrado com cautela em pacientes sob risco de depressão respiratória. Quando doses elevadas de tramadol são administradas com medicamentos anestésicos ou álcool, pode ocorrer depressão respiratória e tais casos devem ser tratados com superdose. Se a naloxona for administrada, deve-se ter cautela pois ela pode precipitar a ocorrência de convulsões.

Interação com depressivos do SNC: PARATRAM[®] deve ser usado com cautela e em doses reduzidas quando é administrado em pacientes que recebem drogas depressoras do SNC, tais como: álcool, outros opióides, agentes anestésicos, narcóticos, fenotiazinas, tranquilizantes ou hipnóticos sedantes. **Trauma crânio-encefálico ou hipertensão intracraniana:** PARATRAM[®] deve ser usado com cautela em pacientes com trauma crânio-encefálico ou com hipertensão intracraniana. Em eventual depressão respiratória pode haver retenção do dióxido de carbono e elevação secundária da pressão do líquido cérebro-espinhal com agravamento do quadro nestes pacientes. Além disso, tramadol provoca miose e pode mascarar a avaliação clínica da existência, extensão e evolução da hipertensão intracraniana..

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas: mesmo quando usado de acordo com as instruções, PARATRAM[®] pode afetar a habilidade mental ou física necessária para a realização de tarefas potencialmente perigosas como dirigir ou operar máquinas, especialmente ao início do tratamento, na mudança de outro produto para PARATRAM[®] e na administração concomitante de outras drogas de ação central e, em particular, do álcool. Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Uso de inibidores MAO e inibidores de recaptura de serotonina: o uso concomitante de tramadol e inibidores de MAO ou antidepressivos inibidores da recaptura de serotonina aumenta o risco de efeitos adversos, inclusive convulsões e síndrome serotoninérgica. Estudos em animais demonstraram alterações graves com a administração combinada de inibidores MAO e tramadol.

Uso com álcool: PARATRAM[®] não deve ser usado concomitantemente com consumo de álcool. Alcolólatras crônicos podem estar sob risco aumentado de toxicidade hepática com o uso excessivo de paracetamol, embora relatos deste evento sejam raros. Os relatos envolvem, em geral, casos de alcoólatras crônicos graves e as doses de paracetamol na maioria das vezes excedem as doses recomendadas e envolvem superdose substancial. Os pacientes que consomem grandes quantidades de bebidas alcoólicas devem ser alertados para não exceder a dose recomendada de PARATRAM[®].

Uso com outros produtos que contenham paracetamol: devido ao potencial de hepatotoxicidade com doses altas, não se deve usar PARATRAM[®] concomitantemente com outros produtos que contenham paracetamol.

Sintomas na descontinuação: sintomas de abstinência como ansiedade, sudorese, insônia, rigidez, dor, náusea, tremores, diarreia, sintomas do trato respiratório superior e piloereção podem ocorrer se o uso do PARATRAM[®] for descontinuado de forma abrupta. Outros sintomas, como ataques de pânico, ansiedade intensa, alucinação e parestesia foram também raramente relatados com a descontinuação abrupta. A experiência clínica sugere que os sintomas de descontinuação podem ser aliviados pela redução gradual da medicação.

Dependência física e abuso: PARATRAM[®] não deve ser administrado a pacientes dependentes de opióides. O tramadol inicia a dependência física em alguns pacientes previamente dependentes de outros opióides. Consequentemente, o tratamento com PARATRAM[®] não é recomendado em pacientes com tendência para abuso de opióides ou dependentes de opióides.

Risco de superdose: as consequências potenciais sérias de superdose com tramadol são depressão do SNC, depressão respiratória e morte. O tratamento da superdose, requer manutenção de uma ventilação adequada juntamente com um tratamento geral de apoio (Ver Seção Suplementos). As consequências potenciais sérias da superdose com paracetamol são necrose hepática (centro-lobular), conduzindo a insuficiência hepática. Se houver suspeita de superdose, tratamento de emergência deve ser imediatamente procurado mesmo se os sintomas não forem aparentes, o tratamento iniciado 24 horas ou mais após a suspeita de superdose pode ser ineficaz para evitar lesão hepática ou óbito.

Carcinogênese, mutagênese, teratogênese e transtornos da fertilidade: não foram realizados estudos em animais ou de laboratórios sobre a associação (tramadol com paracetamol) para avaliação da carcinogênese, mutagênese ou insuficiência da fertilidade. Observou-se um aumento leve, mas estatisticamente significativo, dos tumores murinos, pulmonar e hepático, em um estudo de carcinogenicidade em ratos, particularmente em ratos idosos. Os ratos receberam uma dose oral de até 30mg/kg (90 mg/m², ou 5 vezes a dose humana diária máxima de 185 mg/m²) durante aproximadamente dois anos, se bem que o estudo não foi realizado com a máxima dose tolerada. Não se acredita que este resultado sugira um risco em humanos. Não ocorreu tal resultado em um estudo de carcinogênese em ratas.

O tramadol não evidenciou mutagenicidade nas seguintes determinações: teste de Ames microssomal de ativação de Salmonella, determinação de célula mamária CHO/HPRT, determinação de linfoma murino. O estudo das provas realizadas indica que o tramadol não representa risco genotóxico para os humanos. Não se observaram efeitos sobre a fertilidade com tramadol a níveis de doses orais de até 50 mg/kg (350 mg/m²) em ratos machos e 75 mg/kg (450 mg/m²) em ratas prenhas. Estas doses são 1,6 e 2,4 a máxima dose humana diária de tramadol de 185 mg/m².

Gravidez: Gravidez categoria C. Não se dispõe de estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. PARATRAM[®] só deve ser usado durante a gravidez se os benefícios potenciais justificam o risco potencial para a feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Efeitos teratogênicos: Não se observou efeitos teratogênicos relacionados com a droga na prole de ratas tratadas oralmente com tramadol e paracetamol. Demonstrou-se que o produto combinado PARATRAM[®] é embriotóxico e fetotóxico em ratas em doses tóxicas para as mães 50/434 mg/kg tramadol/paracetamol (300/2604 mg/m², ou 1,6 vezes a máxima dose diária humana de tramadol/ paracetamol de 185/1591 mg/m²), mas não foi teratogênico neste nível de dose. A toxicidade do embrião e a toxicidade fetal consistiram de pesos fetais diminuídos e aumento de cóstelas supernumerárias.

Efeitos não teratogênicos: o tramadol somente foi avaliado em estudos pré e pós-natais em ratas. A prole de prenhas que receberam níveis de doses oral forçada de 50 mg/kg (300 mg/m² ou 1,6 vezes a máxima dose diária humana de tramadol em humanos) ou superiores apresentou redução de peso, e a sobrevivência das crias reduzida na lactância com 80 mg/kg (480 mg/m² ou 2,6 vezes a máxima dose diária humana de tramadol).

Trabalho de parto e parto: PARATRAM[®] não deve ser usado em mulheres grávidas antes ou durante o parto a menos que os benefícios potenciais superem os riscos. Não foi estabelecido o uso seguro durante a gravidez. O uso crônico durante a gravidez pode conduzir a dependência física e sintomas pós-parto por retirada no recém nascido. Foi demonstrado que o tramadol atravessa a placenta. Desconhece-se o efeito de PARATRAM[®], se existir algum, sobre o crescimento, desenvolvimento, e maturação funcional da criança.

Mães lactentes: não se recomenda PARATRAM[®] como medicação pré-operativa obstétrica ou para analgesia pós-parto em mães lactentes, enquanto não for estudada a segurança em crianças e recém nascidos.